

09/120380

PCT/EP

99/0436

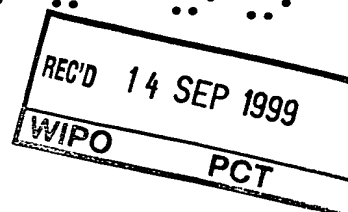
BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP 99/05360



## Bescheinigung

Herr Hassan J o m a a in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter  
der Bezeichnung

"Kombinationspräparat von Aminohydrocarbylphosphon-  
säurederivaten und Hemmern des Fettstoffwechsels"

am 24. Juni 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 31/66 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 22. Juli 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seiler

Aktenzeichen: 198 28 097.1



Kombinationspräparat von Aminohydrocarbylphosphonsäurederiva-  
ten und Hemmern des Fettstoffwechsels

Die Erfindung betrifft Kombinationspräparate von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie ihren Salzen und Estern und von Hemmern des Fettstoffwechsels und ihre gleichzeitige, getrennte oder zeitlich abgestufte Verwendung zur Prophylaxe und Therapie infektiöser Prozesse, insbesondere bei Mensch und Tier. Die Kombinationspräparate der vorliegenden Erfindung eignen sich insbesondere zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen durch ein- oder mehrzellige Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren.

Die Eignung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten sowie einigen ihrer Ester und Salze als Arzneimittel ist bereits bekannt. Es ist jedoch bisher ausschließlich ihre antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien bei Mensch und Tier und gegen Pilze bei Pflanzen beschrieben worden (DE 27 33 658 A1, US 4 143 135, US 4 182 758 und US 4 206 156, US 4 994 447, US 4 888 330, US 4 210 635, US 3 955 958, US 4 196 193, US 4 268 503, US 4 330 529, US 5 189 030, US 3 764 677, US 3 764 676). In der DE-A-198 16 196 desselben Anmelders wie dieser Erfindung wird die Verwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten zur Behandlung von parasitären Infektionen, Infektionen durch Viren und Infektionen durch Pilze beschrieben. Weiter sind Substanzen dieser Gruppe als Herbizide (US 4 693 742, US 5 002 602, US 4 131 448, US 3 977 860, US 4 062 669), als Algazide (US 3 887 353), als das Pflanzenwachstum regulierende Mittel (US 4 127 401, US 4 120 688, US 3 961 934, US 4 431 438, US 3 853 530, US 4 205 977, US 4 025 332, US 3 894 861) und als Reagentien der Farbstoffproduktion (US 4 051 175) beschrieben worden.

Die Anwendung von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten in

11-05-08-99

der Bekämpfung von bakteriellen Infekten zeigte sich als sehr schwierig. Viele Bakterien, die für ambulante Infektionen und für Infektionen verantwortlich sind, die während eines klinischen Aufenthalts erworben werden, sind gegenüber einer Therapie mit dieser Gruppe nicht empfindlich. Hierzu gehören Bakterien der Gattung Staphylococcus, insbesondere die Art Staphylococcus aureus. Dieser Hautkeim stellt eine Gefährdung für Patienten dar, die sich in Kliniken aufhalten. Weitere Studien, einschließlich einer Phase IIa des Anmelders des Patents DE 27 33 658, zeigte eine sehr schnelle Resistenzbildung der ursprünglich empfindlichen Keime. Diese Derivate wurden daher nicht in der klinischen Anwendung etabliert.

Die Verwendung von Inhibitoren des Fettstoffwechsels ist ein schon seit längerer Zeit anerkanntes und weit verbreitetes Behandlungsprinzip. Diese Inhibitoren werden eingesetzt, um das Risiko von Herz- und Gefäßerkrankungen aufgrund von Hyperlipidämien zu senken. Die Pharmakotherapie dieser Hyperlipidämien beruht in der Regel auf einer Regulierung der Aufnahme und Regulierung der Synthese von Fetten oder insbesondere von Cholesterin. In der Regel wird die Synthese des Cholesterins durch das Enzym  $\beta$ -Hydroxy-methylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) gesteuert. Die Eigensynthese von Cholesterin ist in der Regel größer als die Aufnahme durch die Nahrung. (Berthold H.K., von Bergmann K., Dtsch.Med.Wochenschr.121, S.729 (1996); Richter W.O., Fortschr.med. 114, S. 177, 193)

Zur Regulierung der Aufnahme von Fetten aus dem Verdauungstrakt sind Anionenaustauscher und  $\beta$ -Sitosterin bekannt. Zu den Ionenaustauschern gehören Cholestyramin und Colestipol. Sie resorbieren Gallensäuren und unterbrechen dadurch den enterohepatischen Rücktransport und bewirken damit einen deutlichen Anstieg an Sterolen im Stuhl.  $\beta$ -Sitosterin ist ein pflanzliches Sterin, strukturell mit dem Cholesterin verwandt. Es hemmt die

11-05.08.99

## Resorption des Nahrungscholesterins an der Darmmucosa.

Weiter haben Nicotinsäuren und deren Derivate, Clofibrate und deren Derivate und Probucol Einsatz in der Regulierung des Fettstoffwechsels oder der Vorbeugung von Folgeerkrankungen von Hyperlipidämien gefunden. Nicotinsäuren und Nicotinsäure-derivate führen zu einer Senkung der Fettsäuren, der Triglyceride und des Cholesterins. Der Mechanismus ist bisher nicht bekannt. Der Ethylester der Clofibrinsäure, Clofibrat und Derivate sowie Analoga führen zu einer Senkung des Cholesterins, der Wirkungsmechanismus ist ebenfalls nicht bekannt. Auch der Wirkungsmechanismus von Probucol ist nicht geklärt.

Zur Regulierung der Synthese werden HMG-CoA-Synthetase-Inhibitoren (US 50 64 856, US 47 51 237), HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (US 38 18 080, US 39 83 140, US 40 49 495, US 41 37 322, US 42 55 444, US 41 98 425, US 42 62 013, US 42 31 938, US 43 75 475, US 43 46 227, US 44 106 29, US 44 447 84, US 44 50 171, US 45 54 359, US 49 201 09, EP 0065835A1, EP 0142146A2, GB 15 86 152, US 33 75 475, GB 21 62 179A, EP 164698A, WO 8402903, WO 8401231, WO 8603488A US 46 81 893, US 46 45 858, US 52 36 946, US 55 06 262, US 50 25 017, US 48 47 271, US 46 22 338, US 49 04 646, US 48 73 345, US 55 93 971, US 52 60 305, US 52 02 327, US 49 40 727, US 52 72 166, US 53 85 932, US 54 61 039, US 55 56 990, US 55 61 143, US 55 63 128), Inhibitoren der Squalen-Synthetase, insbesondere Pyrophosphate, Pyrophosphatderivate, Bisphosphonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, Phosphinylformyl-derivate, Phosphonocarboxylderivate, Phosphonosulfonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, die zum Teil auch als pharmazeutische und kosmetische Mittel in der Regulierung des Calcium- und Phosphat-Stoffwechsels bekannt sind (DE 25 34 390, DE 25 34 391, DE 33 34 211, DE 34 34 667, DE 27 45 083, US 53 12 814, US 52 54 544, US 54 70 845, US 50 25 003, US 55 34 532, US 48 71 721, WO 92 15 579, US 51 35 935, WO 92 12

4 - 05.08.99

160, WO 92 12 159, WO 92 12 158, WO 92 12 157, WO 92 12 156, US 52 73 969, US 53 95 846, US 54 41 946, US 54 51 596, US 54 55 260, US 55 63 128, US 52 02 327, US 49 04 646), und andere Inhibitoren der Cholesterinsynthese (US 56 61 145, US 57 44 467), deren Zuordnung nicht geklärt ist, verwendet. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren hemmen kompetitiv das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinsynthese, HMG-CoA-Reduktase. Sie haben eine bis zu 20000-fach höhere Affinität zu dem Enzym als das Substrat HMG-CoA. Die HMG-CoA-Reduktase führt zur Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, aus dem neben Cholesterin u.a. Isopentenyladenin sowie Farnesylpyrophosphat, die Vorstufe von Dolichol und Ubiquinon, hervorgehen. In Bakterien, Pilzen und Parasiten, die über eine HMG-CoA-Reduktase verfügen, entstehen die Isopentenylidiphosphate über den Acetat/Mevalonat-Weg, der durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren inhibiert wird.

Die zuerst entdeckten Inhibitoren wurden aus einem Penicillium- (Mevastatin) und einem Aspergillus-Pilz (Lovastatin) isoliert. Die Modifikation der Seitenkette führte zu Simvastatin, die Weiterentwicklung von Mevastatin zu Pravastatin. Inzwischen ist auch ein vollsynthetischer Enzyminhibitor (Fluvastatin) verfügbar, der ein Mevalonlactonderivat eines fluorophenylsubstituierten Indolrings darstellt.

Ansätze zum Einsatz dieser Substanzen in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten wurden in der Vergangenheit angestrebt. Insbesondere wurden Versuche unternommen, durch den Einsatz von HMG-CoA-Inhibitoren das Wachstum von Pilzen, Parasiten, Bakterien und Viren zu inhibieren. Die HMG-CoA-Synthetase- und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren inhibieren den Acetat-Mevalonat-Weg in manchen Bakterien, Pilzen (US 50 26 554, US 50 64 856, US 49 20 111, US 49 20 113) und Parasiten. Allerdings zeigen viele Bakterien, wie zum Beispiel Escherichia coli, keine Inhibition durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Dies liegt ver-

mutlich daran, daß diese Bakterien einen alternativen Stoffwechselweg besitzen. Für *Escherichia coli* wurde tatsächlich die Abwesenheit des Acetat-Mevalonat-Stoffwechselweges und das Vorliegen eines anderen Stoffwechselweges nachgewiesen (Rohmer M. et al., *Biochem.J.* 295, S.517( 1993); Lois E.M. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 95, S.2105 (1998)).

Studien mit HMG-CoA-Reduktase Inhibitoren an Parasiten ergaben in Abhängigkeit von den Parasiten unterschiedliche Ergebnisse. So wird mit hohen Dosen Lovastatin keine Abtötung von Erregern der Bilharziose erreicht, während bei Erregern der Malaria eine Abtötung in vitro erreicht wird, aber nicht in vivo. Auch lassen sich die Erreger der Schlafkrankheit nicht gänzlich durch Hemmer der HMG-CoA-Reduktase inhibieren. Ähnliche Versuche zur Hemmung der Virusvermehrung zeigen, daß virusinfizierte Zellen den hemmenden Einfluß der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verlieren.

Auch Squalen-Synthetase-Inhibitoren, wie die Aminobisphosphonate wurden ohne Erfolg als Inhibitoren der Amöbenruhr geprüft. Es zeigte sich eine niedrige Effizienz der Abtötung. Ähnliche Experimente mit Toxoplasmen zeigen auch dort keine befriedigenden Ergebnisse. Weiter wurden auch Squalen-Epoxidase-Inhibitoren als Fungizide entwickelt (US 47 82 059).

Es wurde überraschend gefunden, daß die Kombination von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten mit Inhibitoren der Fettsynthese, insbesondere der Cholesterinsynthese, insbesondere von Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase und der Squalen-Synthetase die Breite und die Effektivität der Therapie und der Prophylaxe von Infektionen erhöhen. Dies ist überraschend, weil lipidsenkende Mittel nur zum Teil das Wachstum der Parasiten, der Pilze, der Bakterien hemmen. Die Kombination führt zu einer Abtötung von Mikroorganismen, die sich weder durch die eine noch durch die zweite Gruppe abtöten lassen. Auch

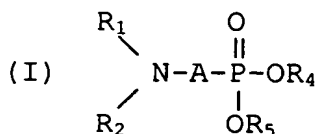
11-05-08-99

zeigen die Kombinationen eine starke Reduzierung der Bildung von Resistenzen gegen Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten, die in der Regel das größte Problem bei der Handhabung dieser Verbindungsgruppe darstellt.

Die Kombinationspräparate von Aminohydrocarbylphosphonsäurederivaten und Hemmern des Fettstoffwechsels sind für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Infektionen, insbesondere bei Mensch und Tier geeignet, insbesondere von Infektionen, die durch Parasiten, Bakterien, Pilze und Viren verursacht werden.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten mindestens ein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat und/oder deren Ester und/oder deren Salze. Hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt.

Die erfindungsgemäßen Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel (I):



R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können gleich oder verschieden sein und werden ausgewählt aus der Gruppe, die H, OH, ein substituiertes und unsubstituiertes Acyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Alkyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Aryl, ein substituiertes und unsubstituiertes Cycloalkyl, ein substituiertes und unsubstituiertes Aralkyl, und einen substituierten und unsubstituierten heterocyclischen Rest enthält,

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> können gleich oder verschieden sein und sind aus der

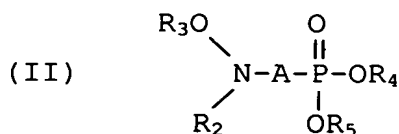
11.05.08.99

Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, einem substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, einem substituierten und unsubstituierten Aryl, einem substituierten und unsubstituierten Aralkyl, einem substituierten und unsubstituierten Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten und dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und A steht für einen Alkylrest, Alkenylrest oder Hydroxyalkylrest.

Erfindungsgemäß ist der Hemmer des Fettstoffwechsels kein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat der Formel (I).

Die Erfindung beinhaltet ebenfalls die pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

Insbesondere eignen sich Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate, die der Formel (II)



entsprechen, wobei

R<sub>3</sub> aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl oder substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht;

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.



11-05-08-99

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

19-05-08-99

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl ( z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyle zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

10 - 05.08.99

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc. );

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

11-05-08-99

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophen-yl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophen-yl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

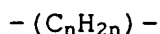
Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

11.05.08.99

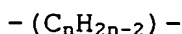
Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Alkylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist, wie Methylen, Ethylen, Trimethylen, Methylethylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Ethylethylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropylethylen, Hexamethylen, und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und besonders bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

Zu „Alkenylen“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylen-gruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel

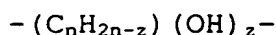


wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 9 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Ethylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

Zu „Hydroxyalkylen“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wo-

- 13 11 05 05 99

bei ein oder mehrere ausgewählte Kohlenstoffatome mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist und z eine ganze Zahl ist, für die  $z \leq n$  gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyethylen (z.B. 1-Hydroxyethylen und 2-Hydroxyethylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Vorzugsweise können die Reste  $R_4$  und  $R_5$  so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für Ester an der Phosphonogruppe der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen gemäß der Formeln (I) und (II) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyl-

trihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Estern kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind  $R_4$  und  $R_5$  ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der Ammoniumphosphonsäurederivate mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formel (I) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Aminohydrophosphon-

säurederivate gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (II) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von  $R_4$  und  $R_5$  gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten einen oder mehrere Hemmer des Fettstoffwechsels. Es können sowohl Inhibitoren eingesetzt werden, die die Aufnahme von Fetten regulieren, als auch Inhibitoren, die die Synthese der Fette regulieren. Zu den Inhibitoren gehören Anionenaustauscher, bevorzugt Cholestyramin und Colestipol,  $\beta$ -Sitosterin, Nikotinsäuren und ihre Derivate, wie Nikotinylnalkohol, Clofibrate und ihre Derivate, wie Clofibrinsäureethylester, sowie ihre Analoga, wie Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil, und Probucol.

Zu den Inhibitoren, die die Synthese von Fetten regulieren, gehören HMG-CoA-Synthetase-Inhibitoren, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, bevorzugt Lovastatin, Mevastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Pravastatin, Inhibitoren der Squalen-Synthetase, bevorzugt Pyrophosphate, Pyrophosphatderivate, Biphosphonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, Phosphinylformylderivate, Phosphonocarboxylderivate, Phosphonosulfonsäurederivate, Phosphinylmethylphosphonsäurederivate, Inhibitoren der Squalen-Epoxidase und andere Inhibitoren der Cholesterinsynthese.

Bevorzugt sind Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase und Inhibito-



- 16 11 05.08.99

ren der Squalen-Synthetase.

Von den Bisphosphonaten sind insbesondere Clodronat, Etidronat, Pamidronat, Ibandronat, Alendronat, Zoledronat, Risedronat, Tiludronat und Cimidronat bevorzugt.

Die Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate nach Formel (I) und die Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate nach Formel (II) und Ester derselben an der Phosphonogruppe sowie Salze derselben zeigen bei gleichzeitiger, getrennter oder abgestufter Verabreichung mit Hemmern der Fettstoffwechselsynthese eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, Pilzen, Bakterien und virusinfizierten Zellen, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria, der Schlafkrankheit, der Bilharziose und der Tuberkulose. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung dieser Erkrankungen geeignet.

Die erfindungsgemäßen Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate und Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Die verwendeten Inhibitoren des Fettstoffwechsels werden entsprechend der bekannten Anweisungen der Zubereitung von Mitteln zur Regulierung des Cholesterinwertes und anderer Störungen

- 17. 05. 09. 09.

gen des Fettstoffwechsels und des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels zubereitet.

Die erfindungsgemäßen, antiinfektiösen kombinierten Arzneimittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder  $1/2$ ,  $1/3$  oder  $1/4$  einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit

und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymer-substanzen und Wachse verwendet werden können.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakao Fett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

- 19. 05. 08. 99

Lösungen und Emulsionen können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

Der oder die Wirkstoffe der Formeln (I) und (II) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein. Das Verhältnis zwischen den einzelnen zu kombinierenden Stoffen hängt jeweils vom einzelnen Wirkstoff an. So sind Wirkstoffe vertreten, die einer Regeldosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Ibandronat und Alendronat), 0,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Mevastatin, Simvastatin, Pravastatin, Flu-

vastatin), 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag (Pamidronat) gegeben werden.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (II) und den Hemmern des Fettstoffwechsels auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe, wie antivirale, antiparasitäre, antimycotisch oder antibakteriell wirksame Mittel, enthalten.

So können die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate ferner Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden.

- 21.05.08.99

Bevorzugt werden Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Mevastatin, Pravastatin und Fluvastatin oral verabreicht, wobei Pravastatin und Fluvastatin in aktiver Form verabreicht werden.

Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (II) in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 600, vorzugsweise 1 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 0,5 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Inhibitoren des Fettstoffwechsels in den bekannten Dosierungsbereichen zu geben, die von der Behandlung von Störungen des Fettstoffwechsels und des Calcium- und Phosphathaushaltes bekannt sind. Es handelt sich hierbei um Gesamtmengen von etwa 0,005 bis etwa

- 22. 05. 08. 99

200, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe (Inhibitoren des Fettstoffwechsels) vorzugsweise in Mengen von etwa 0,002 bis etwa 50, insbesondere 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So ist bei Aminobisphosphonaten zu beachten, daß ihre Resorbierbarkeit sehr niedrig ist. Diese Eigenschaft ist bei Befall des Darmes (zum Beispiel im Fall der Amöbenruhr) von Vorteil. Hier werden Dosen von bis zu 10 mg/kg Körpergewicht Pamidronat oral gegeben. Zur Injektion reichen in der Regel Dosen bis zu 2 mg/kg Körpergewicht aus.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate können für Tiere in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Die Kombinationspräparate können gleichzeitig, getrennt oder zeitlich abgestuft verabreicht werden.

#### **Beispiel**

#### **Herstellung antiinfektiös wirkender Mittel**

- 23. 05. 08. 99

#### Präparat für die Injektion

(1) Die erforderliche Menge der sterilen antiinfektiös wirkenden Mittel, 500 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz und 90 mg 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäuredinatriumsalz werden in Fläschchen oder Ampullen verteilt. Die Fläschchen werden zum Ausschluß von Bakterien hermetisch abgeschlossen. Für Injektionen wird in jeweils 500 ml physiologischer Kochsalz-Lösung aufgenommen und verabreicht.

Im wesentlichen in gleicher Weise, wie vorstehend unter (1) beschrieben wurde, wurden weitere injizierbare Präparate der antiinfektiös wirksamen Mittel hergestellt:

(2) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz und 1 mg 3-methylpentylamino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäuredinatriumsalz werden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

(3) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-mononatriumsalz und 90 mg 3-Amino-1-hydroxypropyliden-1,1-bisphosphonsäuredinatriumsalz werden als Wirkstoff für die Injektionen verwendet.

#### Herstellung von Tabletten:

Eine geeignete Tablettenrezeptur wird durch die folgende Mischung gebildet:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)- propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
Lovastatin	10 mg
Mannit	400 mg
Stärke	50 mg
Magnesiumstearat	10 mg

#### Herstellung von Kapseln



- 24. 11. 05. 08. 99

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-

propylphosphonsäure-monokaliumsalz

300 mg

Simvastatin

10 mg

Magnesiumstearat

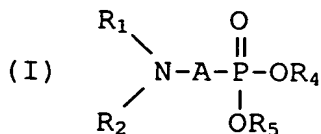
15 mg

Die vorstehenden Bestandteile wurden vermischt und dann in eine harte Gelatinekapsel in herkömmlicher Weise eingebracht.

- 25.11.05.08.99

### Patentansprüche

1. Kombinationspräparat, enthaltend als Wirkstoffe mindestens einen Hemmer des Fettstoffwechsels und mindestens ein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (I)



in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxylgruppe, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest und substituiertem und unsubstituiertem Acyl besteht, und

A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylenrest, Alkenylenrest und Hydroxyalkylenrest besteht, und

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, einem Silyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten und dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester oder aber Verbindungen, die bei Applikation die

- 26 - 17.05.08.99

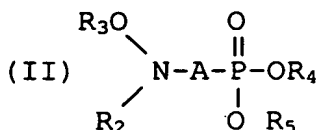
erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung, wobei der Hemmer des Fettstoffwechsels kein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat der Formel (I) ist.

2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hemmer des Fettstoffwechsels aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Cholestyramin,  $\beta$ -Sitosterin, Colestipol, Probucol, Nicotinsäure, Nicotinyllalkohol, Clofibrinsäurederivate und Analoga der Clofibrinsäurederivate, HMG-CoA-Synthetase-Inhibitoren, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Squalen-Synthetase-Inhibitoren und Squalen-Epoxidase-Inhibitoren besteht.
3. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Hemmer der Squalen-Synthetase handelt.
4. Kombinationspräparat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Hemmer der Squalen-Synthetase aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Pyrophosphaten, Pyrophosphatderivaten, Bisphosphonsäurederivaten, Phosphinylmethylphosphonsäurederivaten, Phosphinylformylderivaten, Phosphonocarboxyderivaten, Phosphonosulfonsäurederivaten, Phosphinylmethylphosphonsäurederivaten besteht.
5. Kombinationspräparat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Hemmer der HMG-CoA-Reduktase handelt.

- 27.11.05.08.99

6. Kombinationspräparat nach Anspruch 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Hemmer der HMG-CoA-Reduktase aus der Gruppe ausgewählt  
sind, die aus Lovastatin, Atorvastatin, Mevastatin, Simva-  
statin, Fluvastatin und Pravastatin besteht.
7. Kombinationspräparat nach Anspruch 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Clofibrin-  
säurederivate und ihre Analoga handelt.
8. Kombinationspräparat nach Anspruch 7,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Clofibrinsäurederivate und ihre Analoga aus der Gruppe  
ausgewählt sind, die aus Gemfibrozil, Fenofibrat, Bezafi-  
brat, Clofibrat, Ciprofibrat und Clinofibrat besteht.
9. Kombinationspräparat nach Anspruch 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
es sich bei den Hemmern des Fettstoffwechsels um Bisphos-  
phonsäurederivate handelt.
10. Kombinationspräparat nach Anspruch 9,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Bisphosphonsäurederivate aus der Gruppe ausgewählt  
sind, die aus Clodronsäurederivaten, Etidronsäurederivaten,  
Pamidronsäurederivaten, insbesondere Pamidronat, Ibandron-  
säurederivaten, insbesondere Ibandronat, Alendronsäurederi-  
vaten, insbesondere Alendronat, Zoledronsäurederivaten,  
insbesondere Zoledronat, Risedronsäurederivaten, Tiludron-  
säurederivaten und Cimadronsäurederivaten besteht.
11. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
die Aminohydrocarbylphosphonsäurederivate der Formel (II)

- 28. 09. 09. 99



entsprechen,

wobei  $\text{R}_2$ , A,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und  $\text{R}_3$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, substituiertem oder unsubstituiertem Acyl, substituiertem oder unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl oder substituiertem oder unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht.

12. Kombinationspräparat nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel (II)  $\text{R}_2 = \text{Acyl}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$  und A = Alkylen, Alkenylen oder Hydroxyalkylen sind.
13. Kombinationspräparat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Ammonium und Metallen der ersten und zweiten Hauptgruppe des Periodensystems, vorzugsweise Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium, besteht.
14. Kombinationspräparat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines von  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, vorzugsweise Ethanolamin, Ethylendiamin, N,N-Dibenzylethylendiamin und Arginin, besteht.

- 19.05.08.99

15. Kombinationspräparat nach Anspruch 13,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
A ein Alkylenrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.
16. Kombinationspräparat nach Anspruch 12,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
in Formel (II)  $R_2$  ein Alkanoylrest und A ein Alkylenrest  
sind, wobei  $R_2$  vorzugsweise durch Formyl bzw. Acetyl und A  
vorzugsweise durch Trimethylen gebildet werden.
17. Kombinationspräparat nach Anspruch 16,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat 3-(N-Formyl-N-  
hydroxylamino)-propylphosphonsäure oder eines ihrer Salze  
ist.
18. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 16 oder 17,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  aus der Gruppe ausgewählt  
ist, die aus Ammonium, Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium  
und Ammoniumresten, die sich von Ethanolamin, Ethylendia-  
min, N,N'-Dibenzylethylendiamin oder Arginin ableiten, be-  
steht.
19. Kombinationspräparat nach Anspruch 18,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat 3-(N-Acetyl-N-  
hydroxylamino)-propylphosphonsäure oder eines ihrer Salze  
ist.
20. Kombinationspräparat nach Anspruch 19,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  Natrium ist.

11.05.08.99

21. Kombinationspräparat nach Anspruch 13,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
A durch einen Alkenylenrest und R<sub>2</sub> durch einen Alkanoylrest  
mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gebildet wird und A insbeson-  
dere Propenylen und R<sub>2</sub> insbesondere Formyl oder Acetyl be-  
deuten.
22. Kombinationspräparat nach Anspruch 21,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
mindestens eines von R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> aus der Gruppe ausgewählt  
ist, die aus Natrium und Kalium besteht.
23. Kombinationspräparat nach Anspruch 22,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
R<sub>2</sub> Acetyl und mindestens eines von R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Natrium ist.
24. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 21, 22 oder  
23,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat 3-(N-Formyl-N-  
hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure oder 3-(N-Acetyl-N-  
hydroxylamino)-1-propenylphosphonsäure oder eines ihrer  
Salze ist.
25. Kombinationspräparat nach Anspruch 24,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat das cis- oder das  
trans-Isomere von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-1-propenyl-  
phosphonsäure oder von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-1-  
propenylphosphonsäure ist.
26. Kombinationspräparat nach Anspruch 13,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
A ein Hydroxyalkylenrest, vorzugsweise ein Hydroxytrimethy-  
len ist und R<sub>2</sub> ein Alkanoylrest, vorzugsweise ein Formyl-

- 31.11.05.08.99

oder Acetylrest ist, und vorzugsweise mindestens eines von  $R_4$  oder  $R_5$  aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Natrium und Kalium besteht.

27. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 21, 22 oder 23,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat 3-(N-Formyl- N-hydroxylamino)-2-hydroxypropyl-phosphonsäure oder 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropyl-phosphonsäure oder eines ihrer Salze ist.
28. Kombinationspräparat nach Anspruch 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R_2 = H$ ,  $R_4 = H$  und  $R_5 = H$  sind.
29. Kombinationspräparat nach Anspruch 28,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R_3$  Wasserstoff bedeutet.
30. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 28 oder 29,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
A ein Alkylrest ist.
31. Kombinationspräparat nach Anspruch 29,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat (N-Hydroxylamino)-alkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure ist.
32. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 28 oder 29,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
A ein linearer oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.



33. Kombinationspräparat nach Anspruch 32,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat (N-Hydroxylamino)-  
alkenylenphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-  
propenylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-hydroxylamino)-  
1-propenylphosphonsäure ist.
34. Kombinationspräparat nach Anspruch 33,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat ein cis- oder ein  
trans-Isomeres von (N-Hydroxylamino)-alkenylenphosphon-  
säure, vorzugsweise von (N-Hydroxylamino)-propenylphosphon-  
säure und insbesondere von 3-(N-hydroxylamino)-1-propenyl-  
phosphonsäure) ist.
35. Kombinationspräparat nach Anspruch 28 oder 29,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
A ein Hydroxyalkylenrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
36. Kombinationspräparat nach Anspruch 35,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat (N-Hydroxylamino)-  
hydroxyalkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-  
hydroxypropylphosphonsäure und insbesondere 2-Hydroxy-3-(N-  
hydroxylamino)-propyl-phosphonsäure ist.
37. Kombinationspräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 11,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe  
ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem oder  
unsubstituiertem Alkyl, substituiertem oder unsubstituiertem  
Aryl, substituiertem oder unsubstituiertem Aralkyl,  
substituiertem oder unsubstituiertem Cycloalkyl und Silyl  
besteht.

38. Kombinationspräparat nach Anspruch 37,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
mindestens eines von  $R_4$  und  $R_5$  aus der Gruppe ausgewählt  
ist, die aus Alkyl, Aralkyl, Aryl und Resten von Silylver-  
bindungen, die jeweils Substituenten aufweisen können, be-  
steht.
39. Kombinationspräparat nach Anspruch 38,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
 $R_2$  ein Alkanoylrest und A ein Alkylenrest, ein Alkenylen-  
rest oder ein Hydroxyalkylenrest ist und  $R_2$  vorzugsweise  
durch Formyl oder Acetyl und A vorzugsweise aus Trimethy-  
len, Propenylen oder Hydroxytrimethylen gebildet werden.
40. Kombinationspräparat nach einem der vorhergehenden Ansprü-  
che,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Kombinationspräparat einen pharmazeutisch akzeptablen  
Träger aufweist.
41. Kombinationspräparat nach einem der vorhergehenden Ansprü-  
che,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Kombinationspräparat außerdem einen oder mehrere Be-  
standteile der Gruppe aufweist, die aus antiviral, antipa-  
rasitär, mycotisch und antibakteriell wirksamen Mitteln be-  
steht.
42. Kombinationspräparat nach Anspruch 41,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
das Kombinationspräparat außerdem einen oder mehrere Be-  
standteile der Gruppe aufweist, die aus Sulfonamid, Sulfa-  
doxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxy-  
chloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin,

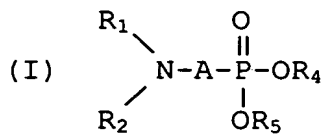
- 34 11.05.08.99

Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrvinium, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol und Suramin besteht.

43. Verwendung von Kombinationspräparaten nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung infektiöser Prozesse.
44. Verwendung nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß die infektiösen Prozesse durch ein- oder mehrzellige Parasiten, Pilze, Bakterien oder Viren verursacht sind.
45. Verwendung nach Anspruch 43 oder Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um infektiöse Prozesse in Menschen oder Tieren handelt.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Kombinationspräparat zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung infektiöser Prozesse. Die Präparate enthalten als Wirkstoffe mindestens einen Hemmer des Fettstoffwechsels und mindestens ein Aminohydrocarbylphosphonsäurederivat der allgemeinen Formel (I)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**